

①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 197 11 565 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/195
A 61 K 31/17
// (A61K 31/195,
31:17)

②① Aktenzeichen: 197 11 565.9
②② Anmeldetag: 20. 3. 97
④③ Offenlegungstag: 27. 8. 98

⑥⑥ Innere Priorität:
197 06 581. 3 21. 02. 97

⑦① Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦② Erfinder:
Sauermann, Gerhard, Dr., 24649 Wiemersdorf, DE;
Hoppe, Udo, Dr., 22397 Hamburg, DE; Diembeck,
Walter, Dr., 22529 Hamburg, DE; Steinkraus, Volker,
Prof. Dr., 22609 Hamburg, DE; Salzer, Birgit, Dr.,
20149 Hamburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Zubereitungen für die Behandlung von Rosacea
⑤⑦ Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbe-
sondere topische Verwendung, von einer Verbindung
oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe
der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Pro-
phylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cupero-
se.

DE 197 11 565 A 1

DE 197 11 565 A 1

Gegenstand der Erfindung sind topische kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die zur Behandlung von Rosacea geeignet sind. Zur Rosacea zählen hier auch die Erscheinungsformen der Cuperose.

Rosacea ist eine entzündliche Erkrankung, vorzugsweise des Gesichtes, die mit ausgeprägtem, unterschiedlich lang anhaltendem Erythem, Papeln und Pusteln einhergeht. Teleangiektasien und Elastose sind häufig, die intrafollikuläre Ansammlung von Neutrophilen ist auch zu beobachten. Rosacea-Patienten haben eine außergewöhnlich empfindliche Haut gegenüber chemischen Toxinen und physikalischen Stressfaktoren (UV-Licht). Die Pathogenese ist unklar.

Rosacea ist nicht heilbar, aber mit Antibiotika, Isotretinoin, Pilzmitteln wie Metronidazol oder Betablockern behandelbar.

Im Gegensatz zu vielen Hauterkrankungen, die mit massivem Einstrom von Leukozyten einhergehen, ist das Leukozyteninfiltrat in der Nähe von Blutgefäßen und Talgdrüsen moderat.

Es wurde auch schon in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob das schwierig zu behandelnde Erythem der Rosacea-Patienten mit NO-Synthase-Hemmern zurückgeführt werden könne (Qureshi, A.A. et al; Arch. Dermatol. Vol. 132, Aug. 1996, 889-893). Eine Antwort wurde aber nicht gegeben.

Erst im fortgeschrittenem Zustand der Rosacea finden sich neben dem unterschiedlich ausgebildetem Erythem auch Teleangiektasien, Papeln, Pusteln und Wucherungen wie das Rhinophym. Diese Erscheinungen werden chirurgisch behandelt.

Insgesamt ist der Erfolg der pharmakologischen Behandlung der Rosacea nicht befriedigend.

Aufgabe der Erfindung war es daher, hier Abhilfe zu schaffen und insbesondere Wirkstoffe und Zubereitungen damit zu schaffen, mit denen sich Rosacea, insbesondere die frühen Formen dieser Krankheit, sicher und frei von Nebenwirkungen behandeln lassen.

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten.

Geeignete NO-Synthase-Hemmer sind beispielsweise

2-Iminobiotin,
L-N⁵-(1-Iminoethyl)-ornithin (L-NIO),
S-Methylisothioharnstoff
S-Methylisothioharnstoff-sulfat (SMT),
S-Methyl-L-thiocitrullin,
L-N^G-(1-Iminoethyl)-lysin(L-NIL),
7-Nitroindazol (7-Ni),
S,S'-1,3-Phenyl-bis-(1,2-ethan-di-yl)-bis-isothioharnstoff (PBITU)
L-Thiocitrullin (2-Thioureido-L-norvaline)
und deren Derivate.

Geeignete Derivate sind beispielsweise die an den Imino- oder Aminogruppen monoalkylierten oder dialkylierten erfindungsgemäßen Verbindungen.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester von Carbonsäuregruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Alkoholen sind bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z. B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z. B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z. B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z. B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben.

Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäße NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten und deren Derivate, insbesondere wie im folgenden beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-Arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin und N^G-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung ist auch insbesondere die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin und N^G-Nitro-L-arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin und N^G-Nitro-L-arginin und deren Derivaten.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester der Carbonsäuregruppe des Arginins mit Alkoholen sind besonders bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z. B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z. B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z. B. solche, die mit kurzkettigen

oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z. B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Auch diese erfindungsgemäßen Verbindungen sind bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben.

Bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

NG-Monomethyl-L-arginin,
NG-Monoethyl-L-arginin,
NG-Nitro-L-arginin,
NG-Nitro-L-arginin-methylester,
NG-Nitro-L-arginin-ethylester,
NG-Monomethyl-L-arginin-methylester,
NG-Monoethyl-L-arginin-ethylester,
NG-Monomethyl-L-arginin-ethylester
NG-Monoethyl-L-arginin-ethylester und
NG, NG'-Dimethyl-L-arginin,
NG, NG'-Dimethyl-arginin
NG, NG'-Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid,
NG, NG'-Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid.

Besonders bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

NG-Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),
NG-Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),
NG-Nitro-L-arginin (L-NNA) und
NG-Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME);
NG-Nitro-L-arginin-methylester oder
L-NAME wird ganz besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen können als Wirkstoff einen NO-Synthase-Hemmer oder mehrere NO-Synthase-Hemmer enthalten, z. B. eine, zwei oder drei Verbindungen.

Enthalten Zubereitungen zwei oder mehrere der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, werden solche Zubereitungen besonders bevorzugt, die mindestens einen NO-Synthase-Hemmer mit einem Argininrest enthalten, insbesondere einen der vorstehend genannten Wirkstoffe mit einem Argininrest.

Besonders bevorzugt werden solche Wirkstoffkombinationen und Zubereitungen damit, die L-NAME und/oder L-NMMA enthalten.

Die einen Argininrest enthaltenden Wirkstoffe können in den Kombinationen z. B. in Mengen von 10–90 Gew.-%, insbesondere 30–70 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffe, enthalten sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen damit sind hervorragend zur Behandlung und prophylaktischen Behandlung der Cuprose und der Rosacea, insbesondere der Stufen I oder II geeignet.

In überraschender Weise zeigen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen eine lange anhaltende, kontinuierliche Wirkung während der Anwendung. Auch nach dem Ende der Behandlung bleibt die Haut lange Zeit, etwa mehrere Wochen lang, symptomfrei oder wesentlich gebessert.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der Kosmetik dienen.

Die erfindungsgemäße, insbesondere topische Anwendung der NO-Synthase-Hemmer führt überraschend zu einer

Verminderung der kutanen Durchblutung und somit des Erythems. Die dadurch verstärkte Infiltration von Leukozyten und anderen Immunzellen führt zu einer besseren Abheilung des entzündeten Gewebes.

5 Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,001 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen topischen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten.

In überraschender Weise werden erfindungsgemäß die Symptome der Rosacea, insbesondere das Erythem, gemildert oder vermieden.

15 Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders α -Tocopherol bzw. α -Tocopherylestern, insbesondere α -Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophänon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester, Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallkomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure und Desferral® (Ciba-Geigy) und Flavonoide, z. B. 4'-G-Alpha-glucopyranosyl-rutin.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Flavonoide oder der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Zur Anwendung werden die Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge einmal oder mehrmals täglich aufgebracht.

50 Besonders bevorzugt sind Hautpflegepräparationen und Sonnenschutz-Präparate.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z. B. wäßrige, alkoholische oder wäbrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z. B. vom Typ Wasser-in Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten. Bevorzugt werden auch wasserarme oder wasserfreie Salben und Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment. Be-

sonders bevorzugt werden Zubereitungen mit einem oder mehreren UVA-Filtern. Besonders bevorzugt werden UVA-Filter mit starker Absorption bei 340 nm.

Vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Après-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z. B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z. B. eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, ein Öl, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können dermatologische und kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Öle oder Emulsionen gemäß der Erfindung z. B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorgani-

sche Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propanediol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wäßrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatz zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenkllicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoessäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise

Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester,
 Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester,
 Salicylsäurehomomenthylester;
 – Derivate des Benzophenons, vorzugsweise
 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,
 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon,
 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
 – Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Me-
 thoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
 – 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-
 1,3,5-triazin. 10

Als wasserlösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

– Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie
 ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-
 Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
 – Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugs-
 weise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfon-
 säure und ihre Salze; 20
 – Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers,
 wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfon-
 säure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfon-
 säure und ihre Salze. 25

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von
 erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren
 UVA- und/oder UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kos-
 metische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch
 einen oder mehrere UVA- und/oder UVB-Filter enthalten. 30

Es kann auch von besonderem Vorteil sein, die Wirkstoffe
 mit UVA-Filtern zu kombinieren, die auch üblicherweise in
 kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen
 enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vor-
 zugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbeson-
 dere um 1-(4'-tert.-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)pro-
 pan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)pro-
 pan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitun-
 gen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand
 der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination an-
 gegebenen Mengen eingesetzt werden. 40

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten,
 wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und
 UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirk-
 stoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem
 oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehren
 UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft. 45

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen
 können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicher-
 weise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strah-
 len verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des
 Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans,
 Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwand-
 lungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Be-
 sonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Ba-
 sis von Titandioxid. 50

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Her-
 stellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen,
 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannt-
 ter Weise die Wirkstoffe in kosmetische oder dermatologi-
 sche Formulierungen einarbeitet. 55

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind,
 soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Ge-
 samtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen
 bezogen. 60

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfin-
 dung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

In den Beispielen werden folgenden Verbindungen ver-
 wendet:

N^G -Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),
 N^G -Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),
 5 N^G -Nitro-L-arginin (L-NNA),
 N^G -Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).

Beispiel 1

Sonnensegel (transparent)

	Gew.-%
L-NAME	1
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

Beispiel 2

Hydrodispersion

	Gew.-%
L-NMMA	5,0
Phenyltrimethicon	1,0
Carbomer (Carbopol 981)	1,0
Hydroxypropylmethylcellulose	0,2
Butylenglycol	3,0
Tromethamin	q.s.
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 3

Sonnenmilch O/W

	Gew.-%
L-MEA	2,5
Harnstoff	5,0
Octylmethoxycinnamat	5,0
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat	2,5
Glyceryllanolat	1,0
Laurylmethicon Copolyol	0,5
Mineralöl (DAB 9)	5,0
Caprylic/capric Triglyceride	5,0
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,3
Cyclomethicon	2,0
TiO ₂	1,0
Glycerin	3,0
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 4

Pfliegelotion W/O

	Gew.-%
L-NNA, HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7

PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 5

Pflegerische Gesichtscrème O/W

	Gew.-%
L-NMMA	2,50
PEG-5 Glycerylstearat	2,00
Glycerylstearat	3,00
Cyclomethicon	3,00
Caprylic/capric Triglyceride	3,00
Cetylalkohol	3,00
Ethanol	1,00
Hyaluronsäure	0,05
Tocopherylacetat	0,50
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,-00

Beispiel 6

W/O-Creme

	Gew.-%
L-NMMA	2,5
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0
Cyclomethicon	4,0
Mineralöl (DAB 9)	4,0
Caprylic/capric Triglyceride	4,0
Glycerin	4,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,-00

Beispiel 7

After Sun Lotion

	Gew.-%
L-NAME	5,00
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat	2,50
Glycerylstearat SE	0,60
Mineralöl (DAB 9)	4,00
Caprylic/capric Triglyceride	2,00
Schibutter	2,00
Avocadoöl	2,00
Tocopherylacetat	3,00
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,30

	Gew.-%		Stift	
Glycerin	4,00			
Hyaluronsäure	0,05			Gew.-%
Bisabolol	0,05	5	Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate (and)	78,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.		Octyldodecanol (and) Carnauba (and) Can-	
Wasser, VES	ad 100,-		delilla Wax (and) Microcrystalline (and) Ce-	
	00		tyl Alcohol (and) Beeswax (and) Mineral Oil	
			Cutina LM (Henkel)	
Beispiel 8		10	Octyldodecalol	15,0
			(Eutanol G)	
Duschmilch			Farbpigmente	2,0
			L-NMMA	4,0
			L-NIL	1,0
	Gew.-%	15		
L-MEA	5,0		Beispiel 12	
Sodium Laureth Sulfate	11		Pflegelotion W/O	
Cocamidopropyl Betaine	5			
Cocamide DEA	1	20		Gew.-%
PEG-8	1			
Soybean Oil	1		2-Iminobiotin	2,5
Citric Acid	0,1		Cyclomethicon	3,0
Sodium Chloride	0,2		PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
Fragrance	0,1	25	PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Wasser, demin.	ad 100,0		Mineralöl (DAB 9)	13,0
			Caprylic/capric Triglyceride	13,0
			Glycerin	4,0
			MgSO ₄	0,7
Beispiel 9		30	Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Pflegestift			Wasser, VES	ad 100,0
	Gew.-%	35		
1,2-Propylenglykol	11,0		Beispiel 13	
Oleylalkohol	14,0		Pflegelotion W/O	
Eosinfarbstoffe	3,0			
Stearamide MEA (Rewomid S 280)	10,0			Gew.-%
Bienenwachs	10,0	40		
Glycerinmonostearat	10,0		L-NIO-HCl	2,5
Cetylalkohol	10,0		Cyclomethicon	3,0
Ceresin	8,0		PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
Stearyl Heptanoate (CL-solid)	6,0		PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Lanolin anhydr.	6,0	45	Mineralöl (DAB 9)	13,0
Pigmente und Farblacke	6,0		Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Parfümöl	1,0		Glycerin	4,0
L-NAME	5,0		MgSO ₄	0,7
			Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Beispiel 10		50	Wasser, VES	ad 100,0
Stift				
	Gew.-%	55		
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate (and)	65		Beispiel 14	
Octyldodecanol (and) Carnauba (and) Can-			Pflegelotion W/O	
delilla Wax (and) Microcrystalline (and) Ce-				Gew.-%
tyl Alcohol (and) Beeswax (and) Mineral Oil				
Cutina LM (Henkel)		60	S-Methylisothioharnstoff-sulfat	2,5
Caprylic/Capric Triglyceride (Myristol 318)	20		Cyclomethicon	3,0
Pigmentfarben	3,0		PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
Titandioxid	7,0		PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
L-NMMA	4,0		Mineralöl (DAB 9)	13,0
L-NIO	1,0	65	Caprylic/capric Triglyceride	13,0
			Glycerin	4,0
Beispiel 11			MgSO ₄	0,7
			Parfum, Konservierungsmittel	q.s.

Wasser, VES

Beispiel 15

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
S-Methyl-L-thiocitrullin	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 16

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-NIL-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 17

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
7-Nitroindazol	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 18

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
5 PBITU-2HBr	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
10 Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 19

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-Thiocitrullin-2HCl	2,5
25 Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
30 Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Patentansprüche

1. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
2. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
3. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten.
4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydant enthalten.
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydant und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
7. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-Arginin, N^G, N^G-Dial-

kyl-L-arginin, N^G , $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und N^G -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

8. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen gemäß Anspruch 2 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von N^G -Monoalkyl-L-Arginin, N^G , $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin, N^G , $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und N^G -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

9. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen gemäß Anspruch 3 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G -Monoalkyl-L-Arginin, N^G , $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin, N^G , $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und N^G -Nitro-L-arginin und deren Derivaten.

10. Verwendung oder Zubereitung gemäß Anspruch 7–9, dadurch gekennzeichnet, daß N^G -Nitro-L-argininmethylester oder N^G -Nitro-L-argininmethylester Hydrochlorid verwendet wird.

11. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydantien enthalten.

12. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.

13. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxidantien und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.

14. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten, und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

15. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten, und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

16. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten, und deren Derivaten.

? S PN=DE 19711565

S1 1 PN=DE 19711565

? T S1/7

1/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012041128

WPI Acc No: 1998-458038/ 199840

Use of one or more NO-synthase inhibitors or their derivatives - for
topical treatment of rosacea and cuprosis, cause no side effects and stay
effective for some weeks after treatment

Patent Assignee: BEIERSDORF AG (BEIE)

Inventor: DIEMBECK W; HOPPE U; SALZER B; SAUERMAN G; STEINKRAUS V

Number of Countries: 020 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19711565	A1	19980827	DE 1011565	A	19970320	199840 B
WO 9836730	A2	19980827	WO 98EP991	A	19980220	199840
EP 969790	A2	20000112	EP 98913571	A	19980220	200008
			WO 98EP991	A	19980220	
JP 2001512471	W	20010821	JP 98536269	A	19980220	200155
			WO 98EP991	A	19980220	

Priority Applications (No Type Date): DE 1006581 A 19970221

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19711565	A1	9	A61K-031/195		
-------------	----	---	--------------	--	--

WO 9836730	A2	G	A61K-007/00		
------------	----	---	-------------	--	--

Designated States (National): JP US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC
NL PT SE

EP 969790	A2	G	A61K-007/00	Based on patent WO 9836730
-----------	----	---	-------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

JP 2001512471	W	32	A61K-045/00	Based on patent WO 9836730
---------------	---	----	-------------	----------------------------

Abstract (Basic): DE 19711565 A

Use of one or more NO-synthase inhibitors (I) or their derivatives
for prevention and/or treatment of rosacea and cuprosis is new.

USE - (I) are used in cosmetic and dermatological topical
formulations for treatment of rosacea and cuprosis.

ADVANTAGE - The compositions of the invention allow early treatment
(stages I and II) without side effects. They have a long-term,
continual effect while in use and remain effective for some weeks after
treatment is discontinued.

Dwg.0/0

Derwent Class: B05; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/00; A61K-031/195; A61K-045/00

International Patent Class (Additional): A61K-007/42; A61K-007/48;

A61K-031/17; A61K-031/198; A61P-017/00; A61P-017/16

? LOGOFF